

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-255611

⑬ Int. Cl.⁴
A 61 K 9/70

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)10月16日

3 0 2	7624-4C
3 3 2	7624-4C
3 3 3	7624-4C
3 4 1	7624-4C
3 4 2	7624-4C
3 5 1	7624-4C
3 5 2	7624-4C

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全9頁)

⑮ 発明の名称 疾患治療用テープ製剤

⑯ 特 願 平1-77917

⑰ 出 願 平1(1989)3月28日

⑱ 発 明 者	木 之 下 隆 士	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑱ 発 明 者	大 塚 三 郎	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑱ 発 明 者	山 中 明 人	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑱ 発 明 者	柴 田 圭 介	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑱ 発 明 者	保 坂 美 文	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑲ 出 願 人	日 東 電 工 株 式 会 社	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	

明 細 書

1. 発明の名称

疾患治療用テープ製剤

2. 特許請求の範囲

(1)フリー塩基構造の塩基性薬物を粘着剤中に含有してなる薬物含有粘着剤層を、柔軟な支持体上に積層してなる疾患治療用テープ製剤。

(2)粘着剤が無官能性粘着剤である請求項(1)記載の疾患治療用テープ製剤。

(3)無官能性粘着剤が(メタ)アクリル酸アルキルエステルおよび/またはそのアルコキシ変性単量体を重合してなるアクリル系重合体である請求項(2)記載の疾患治療用テープ製剤。

(4)無官能性粘着剤がゴム系粘着剤である請求項(2)記載の疾患治療用テープ製剤。

(5)粘着剤が官能基として水酸基および/またはカルボキシル基を分子内に有するアクリル系共重合体からなる請求項(1)記載の疾患治療用テープ製剤。

(6)粘着剤中に含有する塩基性薬物を、粘着剤中

の官能基のモル数よりも多く配合してなる請求項(5)記載の疾患治療用テープ製剤。

(7)粘着剤が官能基としてカルボキシル基を分子内に有するアクリル系共重合体からなり、且つ塩基性物質を該官能基のモル数以下で配合してなる請求項(5)記載の疾患治療用テープ製剤。

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は、フリー塩基構造の塩基性薬物を経皮的に生体内へ投与することを目的とする疾患治療用テープ製剤に関する。

<従来の技術>

近年、生体内へ薬物を投与して疾患治療または予防を行なうための製剤として、肝臓の初回通過効果による薬物代謝や、各種副作用が防止でき、しかも薬物を長時間にわたって持続的に投与が可能な経皮投与型の製剤が注目されている。特に、その中でも投与作業が容易で投与量を厳格に制御できることから、粘着剤中に薬物を含有させたテープ製剤の開発が盛んに行なわれている。

このようなテープ製剤は薬物を含有する粘着剤層を皮膚面に貼付して使用するために、粘着剤中の薬物含量の低下防止（薬物安定性）、粘着剤中からの薬物の放出性、皮膚面への密着性（接着性）、皮膚面への密着性をなくすための適度な凝集性、皮膚に対する無刺激性など、種々の特性が要求される。つまり、テープ製剤を開発するにあたっては、用いる粘着剤の化学的性質や物理的性質の検討や粘着剤中に含有させる薬物の化学的性質の検討、およびこれらの組み合わせによる相互作用の検討などが極めて重要となり、上記要求特性を全て満足するテープ製剤がほとんど得られていないのが実情である。

- (1) また、薬物は通常、フリー構造や塩構造などの形態で供与されるが、フリー構造の薬物は薬物安定性に劣り、皮膚刺激性も大きいという欠点があるとされている。しかも、塩構造の薬物と比べて融点が高いので、粘着剤中に含有させた場合、可塑化作用を呈して凝集力を低下させるという問題点もある。

(2)

<発明が解決しようとする課題>

本発明はフリー構造の薬物を粘着剤中に安定性よく含有し、且つ薬物による可塑化作用による粘着剤の凝集力の低下や皮膚刺激性もなく、薬物の放出性に優れたテープ製剤を提供することを目的とするものである。

<課題を解決するための手段>

本発明者らは上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、フリー構造の薬物のうち塩基性薬物を用いた場合、テープ製剤としての上記要求特性を比較的満足するものが得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明の疾患治療用テープ製剤は、フリー塩基構造の塩基性薬物を粘着剤中に含有してなる薬物含有粘着剤層を、柔軟な支持体上に積層してなるものである。

特に、粘着剤として無官能性粘着剤を用いることによって、薬物の安定性および放出性が顕著に向上し、また粘着剤として水酸基および／またはカルボキシル基を分子内に有する特定のアクリル

系共重合体からなるものを用いることによって、薬物を長時間にわたって定量的に持続放出することができる。

(2)

本発明において用いる粘着剤は皮膚面にテープ製剤を密着固定して、含有するフリー塩基構造の塩基性薬物を皮膚面に放出する機能を有するものである。このような粘着剤としては薬物を分解せずに安定に保持できるように無官能性のものを用いることが好ましい。

無官能性の粘着剤としては、具体的にはシリコーンゴム、ポリイソブレンゴム、ポリイソブチレンゴム、ポリブタジエンゴム、スチレン-ブタジエン（またはイソブレン）-スチレン共重合体ゴムなどのゴム系粘着剤や、(メタ)アクリル酸アルキルエステルおよび／またはそのアルコキシ変性単量体を重合してなるアクリル系重合体などが挙げられ、その他ポリエステル樹脂などを用いることもできる。また、これらの粘着剤には粘着性をさらに向上させるために、ロジンや変成ロジン、石油系樹脂、ポリテルペン樹脂、ポリスチレン樹

脂、ポリブテン樹脂、液状ポリイソブチレンなどの粘着性付与剤や、流動パラフィンなどの可塑剤を本発明の目的を逸脱しない範囲で配合することもできる。

上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルおよび／またはそのアルコキシ変性単量体を重合してなるアクリル系重合体としては、皮膚接着性の点から炭素数が4~12のアルキル基（シクロヘキシル基の如き環状アルキル基も含む）を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルの1種類もしくは2種類以上を主成分単量体として50重量%以上配合してなる共重合体が好ましい。

また、(メタ)アクリル酸アルキルエステルのアルコキシ変性単量体とは、(メタ)アクリル酸アルキルエステルのアルキル基をメトキシ基やエトキシ基などのアルコキシ基で変性したものであり、具体的には(メタ)アクリル酸メトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸エトキシエチルエステルなどが挙げられ、上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルに50重量%を超えない範囲

で共重合させると、皮膚接着性や薬物溶解性、薬物安定性などの特性がバランスよく兼ね備えた粘着剤となり好ましい。

このようなアクリル系重合体には、上記単量体以外に、粘着剤の収集性を向上させるためにスチレンや(メタ)アクリル酸フェニルエステル、炭素数が4以下のアルキル基を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステル、例えば(メタ)アクリル酸のメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステルなどの無官能性単量体を共重合させることもできる。

一方、薬物との反応性を極力低くするためには、上述のように粘着剤中に官能基を有しないことが好ましいが、本発明者らが検討を重ねる上で、驚くべきことに官能基としての水酸基および／またはカルボキシル基を分子内に有するアクリル系共重合体からなる粘着剤は、フリー塩基構造の塩基性薬物の安定性を損ねず、長時間にわたる定量的な持続放出性、所謂疑似0次放出性を発揮することを見い出した。

フェニルエステル、炭素数が4以下のアルキル基を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステル、例えば(メタ)アクリル酸のメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステルなどの無官能性単量体を共重合させることもできる。

上記水酸基および／またはカルボキシル基を分子内に有するアクリル系共重合体を粘着剤として用いる場合、後述するようにフリー塩基構造を有する塩基性薬物がこの粘着剤中に一時的に捕捉される。従って、薬物を粘着剤中の官能基のモル数よりも多く配合することによって捕捉されない薬物が初期に放出されて速効性を発揮し、そのうち捕捉された薬物が徐々に定量的に疑似0次放出されるので、長時間にわたって持続的に薬理効果を発揮するようになる。また、薬物量が粘着剤中の官能基のモル数よりも少ない場合は速効性を有しないが、捕捉されている薬物が疑似0次放出によって持続的に薬物が放出されるので、有効血中濃度域が低い薬物の場合には効果的なテープ製剤となる。

(3)

このようなアクリル系共重合体は、前記(メタ)アクリル酸アルキルエステルを主成分単量体として用い、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピルエステルなどの(メタ)アクリル酸ヒドロキシアルキルエステルや、(メタ)アクリル酸、(イソ)クロトン酸、フマル酸、マレイン酸、イタコン酸などの水酸基および／またはカルボキシル基を分子内に有する単量体を1種類以上共重合することによって得ることができる。共重合するに際しては、上記水酸基および／またはカルボキシル基を分子内に有する単量体を0.5～20重量%、好ましくは2～10重量%の範囲で配合する。0.5重量%に満たない場合は持続放出性、特に疑似0次放出性が不十分となるおそれがあり、また、20重量%を超えると粘着剤の収集力が高くなりすぎて皮膚接着性が低下するおそれがある。

なお、水酸基および／またはカルボキシル基を分子内に有するアクリル系共重合体には第3成分単量体として、スチレンや(メタ)アクリル酸フ

なお、カルボキシル基を分子内に有するアクリル系共重合体を粘着剤として用いたテープ製剤を皮膚面に貼付すると、皮膚刺激などが発現するような場合にはカリウム、ナトリウムなどのアルカリ金属、カルシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物、アンモニアやエタノールアミンなどの4級アミンを有する化合物の如き塩基性物質を配合して粘着剤中のカルボキシル基を不活性化することもできる。この場合、塩基性物質の配合量は粘着剤中のカルボキシル基のモル数以下とすることが好ましい。

塩基性物質はその配合量を変化させることによって薬物の初期放出量を多くして速効性を付与することもでき、薬物の放出性を自在に変化させることができる。また、塩基性物質を配合すると粘着剤の収集性が高まると共に親水性も向上するので、皮膚面への糊残りが防止でき、また皮膚面からの汗分の吸収も良好となり、皮膚接着性の向上や皮膚刺激の低減に効果的である。

以上のように本発明に用いる粘着剤は、フリー

塩基構造を有する塩基性薬物を含有する疾患治療用テープ製剤において優れた特性を有するものであるが、さらに薬集力の向上を望む場合には、架橋性単量体の共重合や各種架橋剤の配合、各種放射線の照射などで架橋処理を施こしてもよいものである。

(3) 本発明において用いる薬物は、上記粘着剤に安定に保持され、且つ皮膚面へ放出されて経皮的に生体内へ吸収され、その結果として各種疾患の治療や予防に効果を発揮するものである。

このような薬物としてはフリー塩基構造の塩基性薬物であれば特に制限はなく、また塩酸塩、硫酸塩、りん酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、酢酸塩、臭化水素酸塩などの酸塩構造の塩基性薬物は、公知の手段にてフリー化して用いればよい。

このようなフリー塩基構造の塩基性薬物の具体例を薬理作用面から分類して以下に示す。

①催眠・鎮静薬：フルラゼパムなど。

②解熱鎮痛消炎薬：チノリジン、ベンジダミン、

系抗鬱薬、サフラジンなどのMAO阻害薬、クロルジアゼポキシドなどのベンゾジアゼピン系薬、その他メチルフェニデート、ピプラドロールなど。

③骨格筋強緩薬：アリジノール、エペリゾン、トルペリゾンなど。

④鎮痙薬：アトロピン、スコポラミン、ジサイクロミン、ジフェニルヒドロキシプロピオン酸ジエチルアミノエチル、ピベタナート、ピベリドレート、オキシフェンサイクリミン、メチキセン、ババベリンなど。

⑤抗パーキンソン薬：ピベリデン、トリヘキシフェニジン、アマンタジン、ピロヘプチン、プロフェナミン、マザチコールなど。

⑥抗ヒスタミン薬：ジフェンヒドラミン、カルピノキサミン、クロルフェニラミン、アリメマジン、イソチベンジル、トリプロリジン、クレミゾール、シプロヘプタジン、ホモクロルシクリジン、ジフェニルピラリン、イプロヘプチン、ジメチンデン、クレマスチンなど。

⑦強心薬：イソプレテレンール、ドーバミン、

(4) ペリソキサール、レフェタミン、トラマドール、ジメトチアジン、ブプレノルフィン、ブトルファンールなど。

⑧興奮・覚醒薬：メタンフェタミンなど。

⑨鎮痙薬：メクリジン、d,l-イソブレンナリン、ジフェニドール、ベタヒスチンなど。

⑩精神神経用薬：クロルプロマジン、トリフルプロマジン、レボメプロマジン、ペラジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、チオプロペラジン、チオリダジン、フルフェナジン、ペルフェナジン、スピクロマジンなどのフェノチアジン系薬、フルベンチキソールなどのフェノチアジン類似骨格系薬、フロロビバミド、モベロンなどのブチロフェノン系薬、ヒドロキシジンなどのジフェニルメタン系薬、カルピブラミン、クロカブラミンなどのカルピブラミン系薬、イミブラミン、デシブラミン、トリミブラミン、クロミブラミン、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、ドスレピン、メリトラセン、ロフェブラミンなどの三環系抗鬱薬、ミアンセリン、マプロチリンなどの四環

ドブタミン、メクラミノール、エチレフリン、ノルフェネフリンなど。

⑪不整脈用薬：プロカインアミド、リドカイン、キニジン、プロプラノロール、アルブレンロール、ブフェトロール、ブプラノロール、オクスブレンロール、インデノロール、カルテオロール、ベフノロール、アセブトロール、ブクモロール、チモロール、アロチノロール、ジソピラミド、メキシレチン、ベラバミル、アブリジンなど。

⑫血圧降下薬：エカラジン、ヒドララジン、レセルピン酸ジメチルアミノエチル、ジヒドロエルゴトキシン、グアンファシン、クロニジン、ブナゾシン、ブニトロロール、ブラゾシン、プロプラノロール、ラベタロール、グアナベンズ、エナラプリル、グアナチジン、ベタニジン、ペンブトロールなど。

⑬血管収縮薬：フェニレフリン、メトキサミン、ジヒドロエルゴタミンなど。

⑭冠血管拡張薬：エタフェノン、オキシフェドリン、ジラゼブ、ジルチアゼム、トリメタジジン、

ベラバミル、カルボクロメン、ブレニラミンなど。⁽⁵⁾

⑤末梢血管拡張薬：イソクスブリン、ニカメタート、ニコチニクアルコール、パメタン、トラゾリンなど。

⑥その他循環器用薬：ニカルジピン、ビリチオキシン、フルナリジン、メクロフェノキサート、モキシシリト、イフェンプロジル、プロミンカミン、ベンシクラミン、シネバジド、チアブライドなど。

⑦呼吸促進薬：ロベリン、レバロルファン、ジメフリン、ドキサブラム、ナロキソンなど。

⑧鎮咳去痰薬：コデイン、ジヒドロコデイン、デキストロメトルファン、カルベタペンタン、ペンプロベリン、チベピジン、イツアミニル、ジメモルファン、オキセラジン、エブラジノン、クロブチノール、クロフェダノール、ホミノベン、ノスカピン、L-メチルシステイン、プロムヘキシン、アンプロキソール、エピネフリン、エフェドリン、メチルエフェドリン、イソブレテレンール、オルシブレナリン、テルブタリン、サルブタノー

ル、トリメトキノール、クロルブレナリン、メトキシフェナミン、ヘキソブレナリン、ビトルテロール、プロカテロール、ツロブテロール、ビルブテロール、フェノテロール、フォルモテロール、クレンブテロール、マブテロール、ケトチフェン、アゼラスランなど。

⑨ホルモン：クロミフェンなど。

⑩化膿性疾患外用薬：マフェニドなど。

⑪鎮痛・鎮痒・収斂・消炎薬：イソチベンジルなど。

⑫寄生性皮膚疾患用薬：ミコナゾール、エコナゾール、イコナゾール、スコナゾール、オキシコナゾール、クロコナゾールなど。

⑬ビタミン：ジセチアミン、シコチアミン、ビリドキシンなど。

⑭止血薬：アドレノクロムグアニルヒドラゾンなど。

⑮血液凝固阻止薬：チクロピジンなど。

⑯解毒薬・習慣性中毒用薬：デフェロキサミンなど。

⑰糖尿病用薬：メトホルミン、ブホルミンなど。

⑱抗悪性腫瘍薬：ナイトロジェンマスタード、N-オキシド、インプロスルファン、ニムスチン、アンシタピン、ビンブラスチン、ビシクリスチン、ビンデシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、タモキシフェン、プロカルバジンなど。

⑲麻薬：エチルモルヒネ、モルヒネ、コデイン、ジヒドロコデイン、コカイン、ペチジン、フェンタニールなど。

ように配合することによって薬物の初期放出性が向上すると共に、含有する薬物が長時間にわたって持続的に放出されるようになる。

また、本発明の疾患治療用テープ製剤には、薬物の経皮吸収性を向上させるために、ポリエチレングリコール、ラノリン、オリーブ油、シリコン油、尿素、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジイソプロピルアジペート、ミリスチン酸イソプロピル、テルペン樹脂などの補助物質を薬物の安定性や放出性を阻害しない範囲、例えば薬物含有粘着剤層中1～30重量%、好ましくは5～15重量%の範囲で配合することもできる。

<発明の効果>

以上のように本発明の疾患治療用テープ製剤は、薬物としてフリー塩基構造の塩基性薬物を用いているので経皮吸収性が良好なものである。特に、薬物を含有する粘着剤に無官能性粘着剤を用いることによって、薬物の安定性がさらに良好となる。一方、粘着剤として水酸基やカルボキシル基を

(4) 本発明においては粘着剤中に上記薬物を1種類以上含有させて薬物含有粘着剤層を調製する。薬物の配合量は薬理学的に有効な量であればよいが、粘着剤として前記水酸基および／またはカルボキシル基を分子内に有するアクリル系共重合体を用いる場合、これらの官能基に上記フリー塩基構造を有する塩基性薬物が捕捉されるおそれがあるので、粘着剤中の官能基のモル数よりも多く配合することが好ましい。配合量としては、粘着剤中の官能基のモル数の等モル量～20倍モル量、好ましくは1.1倍モル量～10倍モル量とする。この

分子内に有するアクリル系共重合体からなる粘着剤を用いると、上記特性以外に薬物の持続放出性が良好となる。この場合、薬物の配合量を粘着剤中の官能基のモル数以上とすることによって、薬物の初期放出性が良好となると共に、長時間にわたって持続的に薬物が放出され、放出パターンも種々設計することが可能となる。

<実施例>

以下に本発明の実施例を示し、さらに具体的に説明する。なお、以下、文中にて部および%とあるのは重量部および重量%を示す。

実施例 1

アクリル酸イソオクチルエステル60部、メタクリル酸メチルエステル40部を、アゾビスイソブチロニトリルを重合開始剤として酢酸エチル中にて重合反応を行ない、粘着剤溶液を得た。

得られた粘着剤溶液にスコポラミンを配合（スコポラミン含量10%/対固形分）し、これを9 μ m厚のポリエチレンテレフタレートフィルムの片面に乾燥後の厚みが40 μ mとなるように塗布、

の片面に乾燥後の厚みが40 μ mとなるように塗布、乾燥して本発明の疾患治療用テープ製剤を得た。

実施例 4

実施例1におけるメタクリル酸メチルエステル40部の代わりに、N-ビニル-2-ピロリドン40部を用いた以外は、実施例1と同様の操作を行ない、スコポラミン含有の皮膚疾患治療用テープ製剤を得た。

実施例 5

アクリル酸ブチルエステル40部、アクリル酸2-エチルヘキシルエステル50部、アクリル酸10部を単量体として用いた以外は、実施例2と同様の操作を行ない、チモロール含有の疾患治療用テープ製剤を得た。なお、粘着剤中のカルボキシル基量とチモロール量とのモル比は、1.249/3.16であった。

上記実施例1～5にて得られたテープ製剤を用いて、下記の特性評価試験を行なった。

（薬物の経日安定性）

乾燥して本発明の疾患治療用テープ製剤を得た。

実施例 2

アクリル酸ブチルエステル40部、アクリル酸2-エチルヘキシルエステル20部、メタクリル酸エチルエステル40部、ジエチレングリコールジアクリレート0.1部を、実施例1と同様の操作で重合して粘着剤溶液を得た。

得られた粘着剤溶液にチモロールを配合（チモロール含量10%/対固形分）し、これを50 μ m厚のポリブテンフィルムの片面に乾燥後の厚みが60 μ mとなるように塗布、乾燥して本発明の疾患治療用テープ製剤を得た。

実施例 3

ポリイソブチレン（粘度平均分子量12万）30部、ポリイソブチレン（粘度平均分子量6万）30部、流動パラフィン40部を均一に混合し、粘着剤溶液を得た。

得られた粘着剤溶液にプロプラノロールを配合（プロプラノロール含量30%/対固形分）し、これを12 μ m厚のポリエチレンテレフタレート

5×4cmに裁断した各テープ製剤片を40℃に保存し、保存前の含有量に対する残存薬物量を測定した。定量は高速液体クロマトグラフィーにて行ない、結果を第1表に示した。

（in vitro放出試験）

流系の拡散セルに除毛したラット腹部の皮膚片をセットし、その上部に実施例1および実施例4にて得られたテープ製剤（25mm ϕ ）を貼付し、流速0.5ml/minにて蒸留水を拡散セル内に通水し、一定時間毎の薬物放出濃度を測定した（3サンプル平均値）。結果を第1図に示した。

（ウサギ皮膚移行量）

実施例2、3および実施例5にて得られたテープ製剤（30mm ϕ ）を、背部を除毛したウサギ（日本白色在来種）に貼付し、一定時間毎にテープ中の薬物残存量を高速液体クロマトグラフィーにて定量し、皮膚移行量を測定した（3サンプル平均値）。結果を第2図に示した。

第1表

No.		薬物残存率(%)		
		30日	60日	90日
実施例	1	99.2	99.1	98.7
	2	98.6	98.3	97.2
	3	99.9	98.6	98.5
	4	85.6	78.2	69.8
	5	99.3	98.9	98.9

実施例6

アクリル酸イソノニルエステル98部、アクリル酸4部を単量体として用いた以外は、実施例1と同様の操作を行ない、粘着剤溶液を得た。

得られた粘着剤溶液にチモロールを配合(チモロール含量20%/対固形分)し、これを12 μ m厚のポリエチレンテレフタレートフィルムの片面に乾燥後の厚みが40 μ mとなるように塗布、乾燥して本発明の疾患治療用テープ製剤を得た。なお、粘着剤中のカルボキシル基量とチモロール量とのモル比は、4.44/6.32であった。

実施例8と同様の操作を行ない、プロプラノロール含有のテープ製剤を得た。

実施例10

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル80部、メタクリル酸メチルエステル15部、アクリル酸2-ヒドロキシエチルエステル5部を単量体として用いた以外は、実施例8と同様にして粘着剤溶液を得た。

得られた粘着剤溶液にサルブタモールを配合(サルブタモール含量15%/対固形分)し、これを50 μ m厚のエチレン/酢酸ビニル共重合体フィルムの片面に乾燥後の厚みが40 μ mとなるように塗布、乾燥して本発明の疾患治療用テープ製剤を得た。なお、粘着剤中の水酸基量とサルブタモール量とのモル比は、3.66/6.27であった。

実施例11

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル85部、メタクリル酸メチルエステル15部を単量体として用いた以外は、実施例10と同様にしてサルブタモール含有のテープ製剤を得た。

(7) 実施例7

チモロール含量を10%/対固形分とした以外は、実施例6と同様にしてテープ製剤を得た。

なお、粘着剤中のカルボキシル基量とチモロール量とのモル比は、5.00/3.16であった。

実施例8

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル95部、メタクリル酸5部を単量体として用いた以外は、実施例6と同様の操作を行ない、粘着剤溶液を得た。

得られた粘着剤溶液にプロプラノロールを配合(プロプラノロール含量30%/対固形分)し、これを50 μ m厚のポリエチレンフィルムの片面に乾燥後の厚みが60 μ mとなるように塗布、乾燥して本発明の疾患治療用テープ製剤を得た。なお、粘着剤中のカルボキシル基量とプロプラノロール量とのモル比は、4.07/11.57であった。

実施例9

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル65部、酢酸ビニル35部を単量体として用いた以外は、

実施例12

アクリル酸イソオクチルエステル95部、アクリル酸3部、アクリル酸2-ヒドロキシエチルエステル2部を単量体として用いた以外は、実施例8と同様にして粘着剤溶液を得た。

得られた粘着剤溶液にチモロールを配合(チモロール含量20%/対固形分)し、これを9 μ m厚のポリエチレンテレフタレートフィルムの片面に乾燥後の厚みが40 μ mとなるように塗布、乾燥して本発明の疾患治療用テープ製剤を得た。なお、粘着剤中のカルボキシル基量および水酸基量の総量とチモロール量とのモル比は、4.71/6.32であった。

実施例13

実施例6の粘着剤溶液に水酸化ナトリウムを配合し、粘着剤中のカルボキシル基の90%を不活性化した以外は、実施例6と同様にしてチモロール含有のテープ製剤を得た。

比較例

薬物としてマレイン酸チモロールを用いた以外

は実施例6と同様にしてテープ製剤を得た。

上記実施例6～13および比較例にて得られたテープ製剤を用いて、薬物の経日安定性、皮膚接着性、皮膚刺激性およびウサギ皮膚移行量を測定した。薬物の経日安定性およびウサギ皮膚移行量については前記の方法に従い、他の特性については以下の方法にて行なった。結果を第2表および第3～5図に示した。

(皮膚接着性)

3cm ϕ に裁断したテープ製剤片をヒト上腕内側に貼付し、24時間後の接着状態を下記基準に従い、目視にて判定した(6人平均)。

○: 貼付面積の90%以上が接着している。

△: 貼付面積の50～90%が接着している。

×: 貼付面積の50%未満が接着している。

(皮膚刺激性)

3cm ϕ に裁断したテープ製剤片をヒト胸部に24時間貼付し、剥離して6時間後の皮膚面の状態を下記基準に従い、目視にて判定した。なお、点数は6人の平均値である。

(8)

0点: 無反応

0.5点: 僅かな紅斑

1.0点: 明らかな紅斑

2.0点: 紅斑と丘疹あるいは浮腫

3.0点: 紅斑と浮腫および丘疹あるいは小水疱

4.0点: 大水疱

第2表

No.		薬物残存率 (%)		皮膚 接着性	皮膚 刺激性
		30日	60日		
実施例	6	99.2	99.1	○	0.6
	7	99.3	98.9	○	0.5
	8	98.6	98.3	○	0.7
	9	85.6	78.2	○	1.0
	10	99.9	98.6	○	0.4
	11	99.3	98.9	○ ^{*)}	0.5
	12	99.9	98.6	○	0.7
	13	98.7	97.3	○	0.8
比較例		99.8	99.7	○	0.1

*) 糊はみ出しあり(凝集力やや不足)

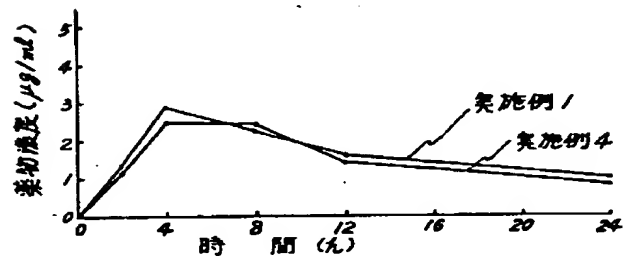
上記各表および各図面から明らかなように、フリー塩基構造の塩基性薬物をテープ製剤とした場合、比較的放出性に優れ、安定性や皮膚接着性、皮膚刺激性も良好なものである。また、官能基として水酸基やカルボキシル基を有する粘着剤を用いた場合、持続放出性を発揮するようになる。さらに薬物量を粘着剤中の官能基のモル数より多くすることによって、初期放出性および持続放出性を兼ね備えることができるようになる。

4. 図面の簡単な説明

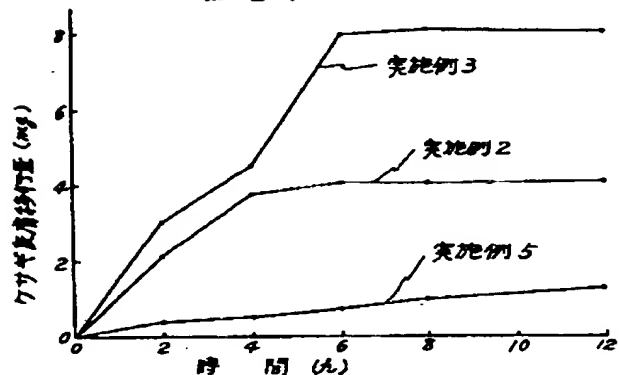
第1図は実施例1および4にて得られたテープ製剤からの薬物のin vitro放出試験の結果を示すグラフ、第2図～第5図は他の実施例およびにて得られたテープ製剤からの薬物のウサギ皮膚移行量を示すグラフである。

特許出願人
日東電工株式会社
代表者 鎌居 五朗

第1図

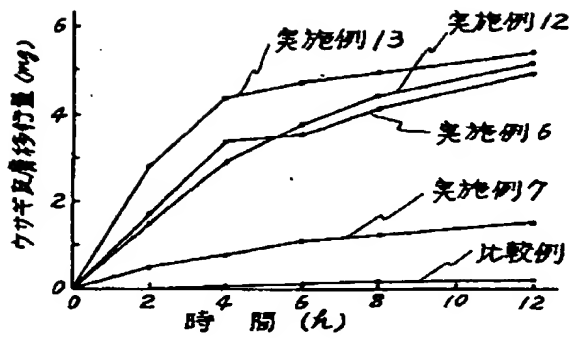


第2図

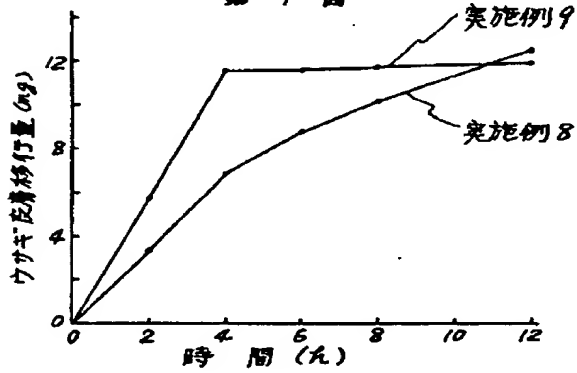


(9)

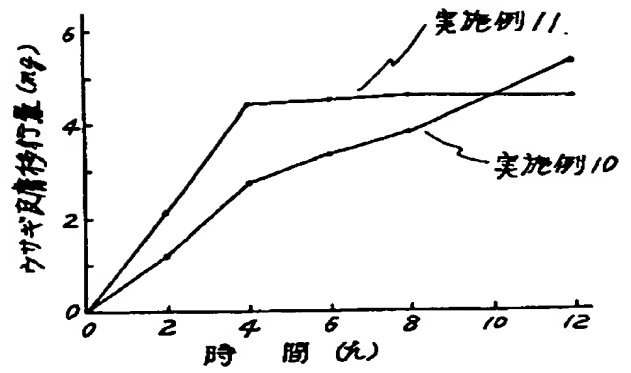
第 3 圖



第 4 圖



第 5 圖



Cited Document 2

(1) Although drugs are usually administered in free-base or salt forms, the free-base form drugs are regarded as having the drawbacks of lower stability of the drugs as well as a high skin irritating effect. In addition, due to lower melting temperature than the salt form drugs, the free-base form drugs, if included in an adhesive, have a problem of exhibiting a plasticizing effect to reduce the cohesion.

(2) An adhesive used in the present invention has an effect of closely fixing the tape preparation on the skin and releasing a free base form of basic drug component contained in the preparation on the surface of the skin. Such an adhesive is preferably non-functional so as to retain the drug component in a stable form without being degraded.

Specifically, nonfunctional adhesives include rubber-base adhesives, including silicon rubber, polyisoprene rubber, polyisobutylene rubber, polybutadien rubber, styrene-butadien rubber and (or isoprene)-styrene copolymer rubber; and acrylic copolymers produced by polymerization of (meta) acrylic alkyl ester and/or alkoxyated monomer thereof. Other polyester resins may be used as the nonfunctional adhesives. To improve the adhesion properties, the adhesives may contain a tackifier, such as rosin or modified rosin, petroleum resin, polyterpene resin, polystyrene resin, polybutene resin and liquid polybutylene, and a plasticizer, such as liquid paraffin, without departing from the scope of the present invention.

(3) The drug used in the present invention is retained in the above-mentioned adhesive, released on the surface of the skin and absorbed percutaneously into the body, thereby exerting therapeutic and preventive effects on a variety of disorders.

Those drugs include, without limitation, basic agent in a free-base form. They also include basic agents in acid-base forms, such as hydrochloride, sulfate, phosphate, tartrate, maleate, mesylate, fumarate, lactate, acetate and hydrobromate, as long as the agents are in free forms.

(4) In the present invention, one or more drugs are incorporated into an adhesive to prepare a layer of drug-containing adhesive. The amount of the drug to be blended may be a pharmacologically effective amount. When an acrylic copolymer possessing the above-mentioned hydroxyl and/or carboxyl groups within the molecule is used as an adhesive, these functional groups might capture the basic drug agent in a free base form as mentioned above. Thus, preferably, the drug is blended in an amount higher than the

number of moles of the functional groups contained in the adhesive. The blended amount is equimolar to 20-fold molar excess, preferably 1.1- to 10-fold molar excess of the functional groups present in the adhesive. Such formulation will improve the initial release of the drug and allow sustained release of the drug contained in the formulation over a long duration of time.

To improve the percutaneous absorption of the drug, the inventive tape preparation for treating disorders may be formulated with an auxiliary agent, such as polyethylene glycol, lanoline, olive oil, silicone oil, urea, dimethylsulfoxide, dimethylformamide, diisopropyl adipate, isopropyl myristate and terpene resin, in an amount that will not inhibit the stability and release of the drug. For example, such an auxiliary agent may be formulated at a range of 1-30 weight%, preferably 5-15 weight% of the layer of drug-containing adhesive.

(5) Example 1

Polymerization reaction between 60 parts of acrylic isooctyl ester and 40 parts of methacrylic acid methylester was performed in ethyl acetate to obtain an adhesive solution, using azo-bis-isobutyronitrile as the polymerization initiator.

The adhesive solution obtained was mixed with scopolamine (scopolamine content: 10% per solid content), and the mixture was applied to one side of 9- μ m thick polyethylene terephthalate film so that the film after drying is 40 μ m in thickness. The film was dried to obtain the tape preparation for treating disorders.

(6) Example 4

A scopolamine-containing tape preparation for treating skin diseases was obtained using the method described in Example 1 except that 40 part of N-vinyl-2- pyrrolidone was used instead of 40 parts of methacrylic acid methylester.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS .
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.